

А. В. Осидак,
доктор медицинских наук

В. П. Дриневский,
доктор медицинских наук

Е. В. Образцова,
кандидат медицинских наук

НИИ гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Гриппферон как средство лечения и профилактики гриппа

В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, профилактики и лечения гриппа, в том числе вызываемого птичьим вирусом А/Н5N1 и новым вариантом вируса А/Н1N1/Калифорния тройного происхождения (свиного, птичьего и человеческого). На основании проведенных исследований сделан вывод о том, что Гриппферон является эффективным средством терапии и профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии и может быть использован у пациентов любого возраста (в том числе новорожденных), часто болеющих, с наличием любых сопутствующих фоновых заболеваний, независимо от иммунного статуса пациентов. Препарат является приоритетным при лечении гриппа и других ОРВИ у беременных в любом гестационном периоде и кормящих матерей. Учитывая наличие у препарата вышеперечисленных свойств, рекомендовано включение рекомбинантного интерферона α -2b в список обязательных средств для профилактики и лечения населения в случае пандемии гриппа.

Вирусы гриппа, обладая уникальной способностью к изменению структуры поверхностных белков (гемоглютинаина HA и фермента нейраминидазы NA), являются причиной спорадической и эпидемической заболеваемости людей, птиц, в том числе водоплавающих (главный природный резервуар этих вирусов), а также различных млекопитающих, диких и домашних [1]. Способность вирусов гриппа, особенно типа А, к антигенной изменчивости (точечные мутации в генах, кодирующих HA или NA при дрейфовых вариантах изменчивости и полная замена одного или обоих поверхностных белков вирусов на новые путем реассортации генов между субтипами вирусов, в том числе и животного происхождения, при шифтовых вариантах изменчивости) определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1–2 года для гриппа А и 2–4 — для гриппа В), вовлечение в процесс всех возрастных групп населения.

Источником инфекции являются в основном больные люди, представляющие наибольшую опасность

для окружающих в первые дни заболевания — в период выраженных катаральных симптомов в носоглотке. Меньшую, но достаточно важную эпидемиологическую роль играют реконвалесценты, частота выделения вирусов от которых в отдельные эпидемии достигает 15–20%. Вирусы от переболевших могут выделяться, как правило, в течение 7–10 дней, иногда вплоть до 22–25-го дня при гриппе А и до 30-го дня при гриппе В. Следует отметить, что столь длительное выделение вируса во внешнюю среду встречается редко, как правило, у лиц с физиологической (дети младшего возраста) или патологической (больные с хроническими заболеваниями) функциональной недостаточностью иммунной системы. Факты позднего выделения вирусов гриппа дают основание рекомендовать сроки изоляции больных не менее 14 дней. Потенциальным источником инфекции являются также лица, переносящие грипп в легкой или бессимптомной форме, не идентифицирующийся самим больным и окружающими как заболевания, вследствие чего они не предпринимают мер предосторожности.

В целом заболеваемость населения определяется степенью антигенной новизны вируса. При циркуляции вирусов с малоизмененными HA и NA (дрейфовые варианты) болеют в основном дети. Заболеваемость среди взрослых при эпидемиях последнего десятилетия не превышала 3–5%.

Иммунитет возникает ко всем белкам вируса гриппа. Но именно иммунитет к консервативным внутренним белкам, общим для одного серотипа вируса, так называемый типоспецифический, предохраняет от заболевания большую часть населения даже при появлении в циркуляции вирусов с полностью обновленными поверхностными белками (шифтовые варианты).

Имеются также примеры инфицирования людей вирусами гриппа животных или птиц. Наиболее значительные вспышки такого рода были зарегистрированы в Нью-Джерси (1976 г.) и Гонконге (1997 г.). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней А/HswN1 среди военнослужащих новобранцев, вторая — с летальными исходами среди ограниченного числа жителей Гонконга — птичьим вирусом А/Н5N1. В настоящее время высокопатогенный вирус «птичьего» гриппа широко распространился по Восточному полушарию

и, кроме опустошительных эпизоотий среди диких и домашних птиц, нередко вызывает заболевания у людей, преимущественно непосредственно контактировавших с птицами. В течение 6 лет зарегистрировано 432 случая лабораторно подтвержденного гриппа А/Н5N1 у людей, форма заболевания при этом чрезвычайно тяжелая, а летальность достигает 50–60% (на 1 июня 2009 г., по данным ВОЗ, умерли 262 человека). Чаще других в этом году болеют жители Египта. К счастью, от человека к человеку вирус, по-видимому, не передается, и это сдерживает его распространение среди людей. Тем не менее вирус гриппа А/Н5N1 по-прежнему является очень опасным возбудителем данной инфекции у людей.

Вновь возникшие пандемические варианты вируса значительно чаще, чем циркулирующие ранее, вызывают клинически выраженные тяжелые формы заболевания, осложнения и повышенную смертность, что подтверждается показателями заболеваемости и смертности людей при заражении гриппом, обусловленным новым вариантом вируса А/Н1N1/Калифорния/04/09 тройного происхождения (свиного, птичьего и человеческого). Этому также способствуют наличие развитого транспортного сообщения между странами, невозможность ограничить межрегиональные, межконтинентальные контакты и недостаточная санитарно-гигиеническая образованность населения.

Вспышка заболеваемости впервые была зарегистрирована в Мексике 18 марта 2009 г., распространилась на соседние регионы США, а затем в процесс были вовлечены почти все континенты земного шара. К настоящему времени (1.06.2009 г.) случаи заболеваний (17 410) зарегистрированы в 62 странах, умерли 115 больных. Летальность составляет 0,66, т. е. из 1000 заболевших умирают примерно 6–7 человек. Больше всего летальных исходов, по данным ВОЗ, зарегистрировано в Мексике: из 5029 заболевших умерли 97 человек (19,3 на 1000), в то время как в США, стране с более высоким уровнем жизни и высокой организацией медицинского обслуживания, — в 11,4 раза меньше: из 8975 заболевших умерли 15 (1,7 на 1000).

Вместе с тем следует отметить, что грипп, обусловленный новой разновидностью вируса, имеет типичную для данной инфекции клиническую симптоматику, которая обычно наблюдается и при сезонном гриппе: острое начало, повышение температуры тела (от субфебрильной до 39–40 °С), интоксикация (головная боль, боли в мышцах, горле, глазах, суставах, озноб, адинамия, недомогание), катаральные явления в носоглотке (трахеит, ринофарингит, ларинготрахеит). У некоторых пациентов наблюдаются геморрагические симптомы: носовые кровотечения, появление прожилок крови в мокроте и стуле, микрогематурия, а также тошнота, рвота и диарея. Описан довольно

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ

ГРИППФЕРОН®

капли в нос

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2В

**Экстренная профилактика и лечение
ГРИППА и ОРВИ у детей от рождения
и взрослых, включая беременных женщин**



www.firmm.ru

- ДЕЙСТВУЕТ ПРОТИВ ВСЕХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГРИППФЕРОНА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ СНИЖАЕТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В 3-3,5 РАЗА
- ПРИЕМ ПРЕПАРАТА НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИВОДИТ К СОКРАЩЕНИЮ ЕГО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ НА 50-70%
- МНОГОКРАТНО СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ (БРОНХИТЫ, СИНУСИТЫ, ПНЕВМОНИИ И Т.Д.)
- ЗАЩИЩАЕТ ОТ ЗАРАЖЕНИЯ ПРИ КОНТАКТЕ С БОЛЬНЫМ
- УМЕНЬШАЕТ КОЛИЧЕСТВО ВИРУСОВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ПРИ ДЫХАНИИ И ЧИХАНИИ, - В РЕЗУЛЬТАТЕ БОЛЬНОЙ СТАНОВИТСЯ МЕНЕЕ ЗАРАЗНЫМ
- ВЫПУСКАЕТСЯ В УДОБНОМ ФЛАКОНЕ-КАПЕЛЬНИЦЕ И НЕ ТРЕБУЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РАСТВОРЕНИЯ В ВОДЕ

широкий спектр клинической симптоматики заболевания: от легкого поражения верхних дыхательных путей без повышения температуры тела до тяжелой пневмонии с летальным исходом [2].

Наиболее часто регистрируемые симптомы: кашель, чувство жара, озноб, повышение температуры тела, боль в груди, мышцах и головная боль. Из осложнений чаще всего встречаются пневмония, отит; при тяжелой форме заболевания возможно также развитие миокардита, острой почечной недостаточности, кровоизлияний в жизненно важные органы (легкие, мозг, почки и т. д.), отека легких. Всегда в этих случаях присоединяется вторичная бактериальная инфекция.

Болеют в основном дети и взрослые в возрасте моложе 30 лет как с осложненным, так и с неосложненным преморбидным фоном. Однако зарегистрированные тяжелые формы инфекции и осложнения, в том числе и с летальным исходом, наблюдаются преимущественно у лиц с нарушенным иммунным статусом, страдающих теми или иными хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистая патология, гипертензия, бронхиальная астма, диабет и другие эндокринные болезни), лиц из малообеспеченных слоев населения, с вредными привычками (курящих, употребляющих алкоголь, наркотики), получающих неполноценное, недостаточно витаминизированное питание, ранее не привитых вакцинами против гриппа.

Подъем заболеваемости гриппом обычно имеет выраженную зимнюю сезонность, но в последние годы (2005–2009 гг.) повышенная заболеваемость гриппом регистрировалась и в весенние месяцы, включая апрель, а вспышка гриппа 2009 г. в Мексике, обусловленная новым вариантом вируса А/Н1N1/Калифорния/05/09, которая может явиться началом новой пандемии, развилась, как и в более ранние пандемические циклы, в марте. Вероятнее всего, летом будет наблюдаться спад интенсивности распространения инфекции с последующим зимним подъемом, который будет максимальным, как предполагают специалисты ВОЗ, в сезон 2009–2010 гг. Подобная закономерность наблюдалась и при предыдущих пандемиях гриппа, охватывавших земной шар, как правило, двумя, а иногда и тремя волнами.

Следует отметить, что, как показали исследователи из США, вновь возникший вирус не вытесняет из циркуляции другие, известные ранее возбудители гриппа, а определяется у заболевших параллельно с ними [3].

Известно, что наиболее эффективным способом предотвращения распространения инфекций, в том числе и с воздушно-капельным механизмом передачи, является повышение специфической и неспецифической резистентности организма, особенно у наиболее восприимчивого контингента, относящегося к группе риска: часто болеющих детей, с хроническими бронхолегочными, врожденными и приобретенными болезнями сердца и т. д.

Специфическую невосприимчивость (иммунитет) с помощью вакцин в настоящее время можно индуцировать только в отношении вируса гриппа. При своевременно проведенной вакцинации удавалось предотвратить заболевание гриппом у 80–90% привитых. Кроме того, у этих пациентов заболевание протекает, как правило, легче и без серьезных осложнений [4].

Обычно состав вакцин регламентируется комиссией по вакцинным штаммам Роспотребнадзора, при этом вирусы, входящие в состав вакцин, предоставляются ВОЗ. В зависимости от доминирующих возбудителей гриппа в предыдущий эпидсезон они частично или полностью ежегодно заменяются, но вирус А/Н1N1/Калифорния/05/09 является шифтово измененным вариантом, и к настоящему моменту соответствующего вакцинного штамма не существует. Для его приготовления необходимо время, поэтому следует активно использовать иные профилактические способы повышения резистентности организма.

В формировании устойчивости организма, особенно детского, к инфекционным агентам первостепенное значение имеет, кроме постоянного и регулярного закаливания и правильного режима, полноценное, богатое не только белками, но и витаминами, питание. Наиболее важными для нормального функционирования иммунной системы и активизации метаболических процессов считаются витамины А, В, Е, С. Они, как и необходимые нутриенты антиоксидантной направленности, входят в состав различных овощей и фруктов: томатов, шпината, брокколи, капусты цветной и белокачанной, моркови, чеснока, огурцов, перца, яблок, ягод, цитрусовых.

Представителям групп риска желательно проводить профилактику заболеваний бактериальной этиологии с помощью существующих пневмококковой, менингококковой и Н1b-вакцин (гемофильной), а также бактериальных иммуномодуляторов вакцинного типа (Бронхо-мунал, ИРС-19, Имудон, Ликопид), содержащих антигенные детерминанты (рибосомы и протеогликаны клеточной стенки) наиболее распространенных бактериальных возбудителей [5, 6]. Проведение данных мероприятий особенно необходимо в преддверии пандемии гриппа, так как в это время повышается риск включения этих возбудителей в инфекционный процесс. При этом активизируются и факторы неспецифической резистентности: фагоцитоз, антителогенез, синтез цитокинов, в том числе интерферонов.

Если химиопрепараты — это, главным образом, средства этиотропной терапии, то интерфероны обладают комбинированным эффектом (этиотропным и иммуномодулирующим). Они лишены недостатков химиопрепаратов (узкий спектр действия, формирование резистентности, в том числе в отношении вновь возникшего вируса гриппа), а спектр антивирусной активности этих препаратов очень широк: грипп и все другие ОРВИ, герпетические инфекции и т. д. Доминирующими в на-

стоящее время в практике здравоохранения являются рекомбинантные интерфероны. Одним из них является Гриппферон (производство ЗАО «ФИРН М», Москва) с оптимальным методом введения — интраназальным (патент 2140285 в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 27.10.99).

Препарат, широко используемый для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ другой этиологии, синтезирован из биомассы бактерий *E. coli*, в генетический аппарат которой встроены гены человеческого интерферона α -2b (ФСП 42-0241-1182-01). В 1 мл препарата содержится 10 000 МЕ интерферона, а также антиоксидант трилон-В и биологически совместимый полимер поливинилпирролидон и/или полиэтиленоксид в соотношении 1 : 1. Основная активная субстанция Гриппферона — интерферон α -2b действует во входных воротах инфекции — эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, а полимерные соединения (поливинилпирролидон и полиэтиленоксид) способствуют фиксации препарата на слизистой оболочке и восстановлению проходимости носовых ходов. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* доказано, что поливинилпирролидон сам обладает способностью стимулировать продукцию интерферона.

Сотрудниками НИИ гриппа РАМН и Вирусологического центра НИИ микробиологии МО РФ был доказан вирусингибирующий эффект Гриппферона в различных клеточных культурах на модели аденовирусной, коронавирусной и гриппозной инфекций, в том числе типа А/Н1N1, а также птиц типа А/Н5N1 и Н5N2 [7, 8]. Наличие выраженных противовирусных свойств у Гриппферона было доказано по отношению к 7 штаммам циркулирующих изолятов вируса гриппа разных подтипов, причем этот эффект нередко был более выраженным, чем у препарата сравнения — Ремантадина.

По данным сотрудников ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича, терапевтический эффект применения Гриппферона у взрослых пациентов с гриппом ($n = 75$) развивался уже на 2-е сутки лечения, проявляясь снижением температуры тела, улучшением общего состояния и исчезновением катаральных симптомов в носоглотке. В целом продолжительность заболевания на фоне препарата сокращалась на 2 дня [9]. Подобные результаты были получены при лечении детей различного возраста сотрудниками МОНИКИ, НИИ гриппа СЗО РАМН и НМУ им. А. А. Богомольца, Киев. Применение Гриппферона сопровождается восстановлением сниженного в начале заболевания у большинства детей содержания sIg A в носовом секрете, что способствует

более быстрому выздоровлению [10, 11]. Уже через два дня после начала лечения регистрировалось сокращение периода выделения вирусных антигенов, что сопровождалось статистически значимым (в 2,5–3,3 раза по сравнению с контролем) уменьшением частоты развития госпитальных инфекций, в том числе и среди часто болеющих детей. Длительнее других возбудителей в носовых ходах детей сохранялись аденовирусы.

Препарат, не обладающий побочными эффектами, в том числе эмбриотоксическим и тератогенным, является приоритетным при лечении гриппа и других ОРВИ у беременных в любом гестационном периоде, кормящих матерей и новорожденных, что было установлено исследованиями, выполненными в Ярославской ГМА: Саратовском ГМУ и Нижегородской ГМА Росздрава с контролем и шифровкой препаратов специалистами ГИСК им. Л. А. Тарасевича [12].

Многочисленными наблюдениями во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом на различных территориях России (Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Ярославль, Ульяновск и др.) доказана профилактическая эффективность Гриппферона. в том числе в группах риска (медицинские работники, провизоры, военнослужащие, железнодорожники, пациенты учреждений Комитета социальной защиты населения, дети, находящиеся в специализированных санаториях и детских учреждениях различного профиля). Полученные данные свидетельствуют о достоверном (в 2,4–3,5 раза) снижении заболеваемости в сравниваемых группах [13, 14].

Следует отметить также, что у заболевших на фоне препарата регистрировали в основном легкую форму течения, а клиническая симптоматика проявлялась преимущественно катаральными симптомами в носоглотке в виде ринофарингита.

Таким образом, Гриппферон является эффективным средством терапии и профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии и может использоваться у пациентов любого возраста (в том числе и новорожденных), часто болеющих, с наличием любых сопутствующих фоновых заболеваний, независимо от иммунного статуса. Гриппферон является препаратом выбора при лечении гриппа и других ОРВИ у беременных в любом гестационном периоде и кормящих матерей.

С учетом наличия у препарата вышеуказанных свойств, рекомендовано включение рекомбинантного интерферона α -2b в список обязательных средств для лечения и профилактики в случае пандемии гриппа.

Литература

1. Медицинская вирусология / под ред. акад. РАМН Д. К. Львова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 655 с.
2. Weeclly Epidemiological Record. — 2009. — Vol. 84 (21). — P. 185–196.
3. 2008–2009 Influenza Season Week 20 ending May 23 2009 // Flu View. A Weeclly Epidemiological Record, 2009.
4. Гендон Ю. З. Стратегия борьбы с гриппом с помощью вакцин / Ю. З. Гендон // Новости вакцинопрофилактики, вакцинация. — 1999. — № 5. — С. 3.

■ ■ ■ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ■ ■ ■

5. *Таточенко В. К.* Иммунопрофилактика-2009 (Справочник) / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский, А. М. Федоров. — М., 2009. — 175 с.
6. *Михайленко А. А.* Справочник по иммунотропным средствам / А. А. Михайленко, Г. А. Базанов, В. И. Покровский, В. И. Коненков // Профилактическая иммунология. — М., 2004. — С. 144–333.
7. *Гусева В. М.* Экспериментальное изучение ингибирующей активности гриппферона в отношении некоторых актуальных вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта / В. М. Гусева, В. В. Зарубаев, Е. М. Дорошенко, В. З. Кривицкая // Актуальные вирусные инфекции — теоретические и практические аспекты : мат. междунар. науч. конф. — СПб., 2004. — С. 43.
8. *Хамитов Р. А.* Заключение по результатам испытаний эффективности гриппферона в отношении возбудителя гриппа птиц / Р. А. Хамитов, Ю. И. Пашенко, М. Ф. Хамитова. — Сергиев Посад, 2006. — 5 с.
9. *Попов В. Ф.* Гриппферон — новое средство для профилактики и лечения гриппа / В. Ф. Попов, П. Я. Гапонюк, И. В. Варданян [и др.] // VII российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : тез. докл. — 2000. — С. 220.
10. *Крамарев С. А.* Оценка эффективности гриппферона, капель в нос в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей / С. А. Крамарев, А. Р. Буц, Н. В. Чемеркина // Аптека. — 2002. — №5. — С. 4.
11. *Феклисова Л. В.* Гриппферон у детей, больных ОРВИ / Л. В. Феклисова, В. М. Шебекова, Е. Е. Целипанова [и др.] // Врач. — 2001. — № 3. — С. 40–41.
12. *Краснов В. В.* Интерферонотерапия при лечении ОРВИ у детей 1-го года жизни / В. В. Краснов, О. В. Ионова, Е. В. Чунина // Материалы IV Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», 20–21 ноября 2007. — Казань, 2007.
13. *Гапонюк П. Я.* Гриппферон® капли в нос: Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций / П. Я. Гапонюк, С. А. Коровкин. — М., 2004. — 38 с.
14. *Лыткина И. Н.* Опыт применения препарата «Гриппферон» для профилактики острых респираторных инфекций в детских дошкольных учреждениях / И. Н. Лыткина, Е. Б. Ежлова, Н. Н. Филатов [и др.] // Мат. VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М., 2002. — С. 64–65.